

# *il* Diabete

Vol. 33, N. 3, ottobre 2021



## SUPPLEMENTO

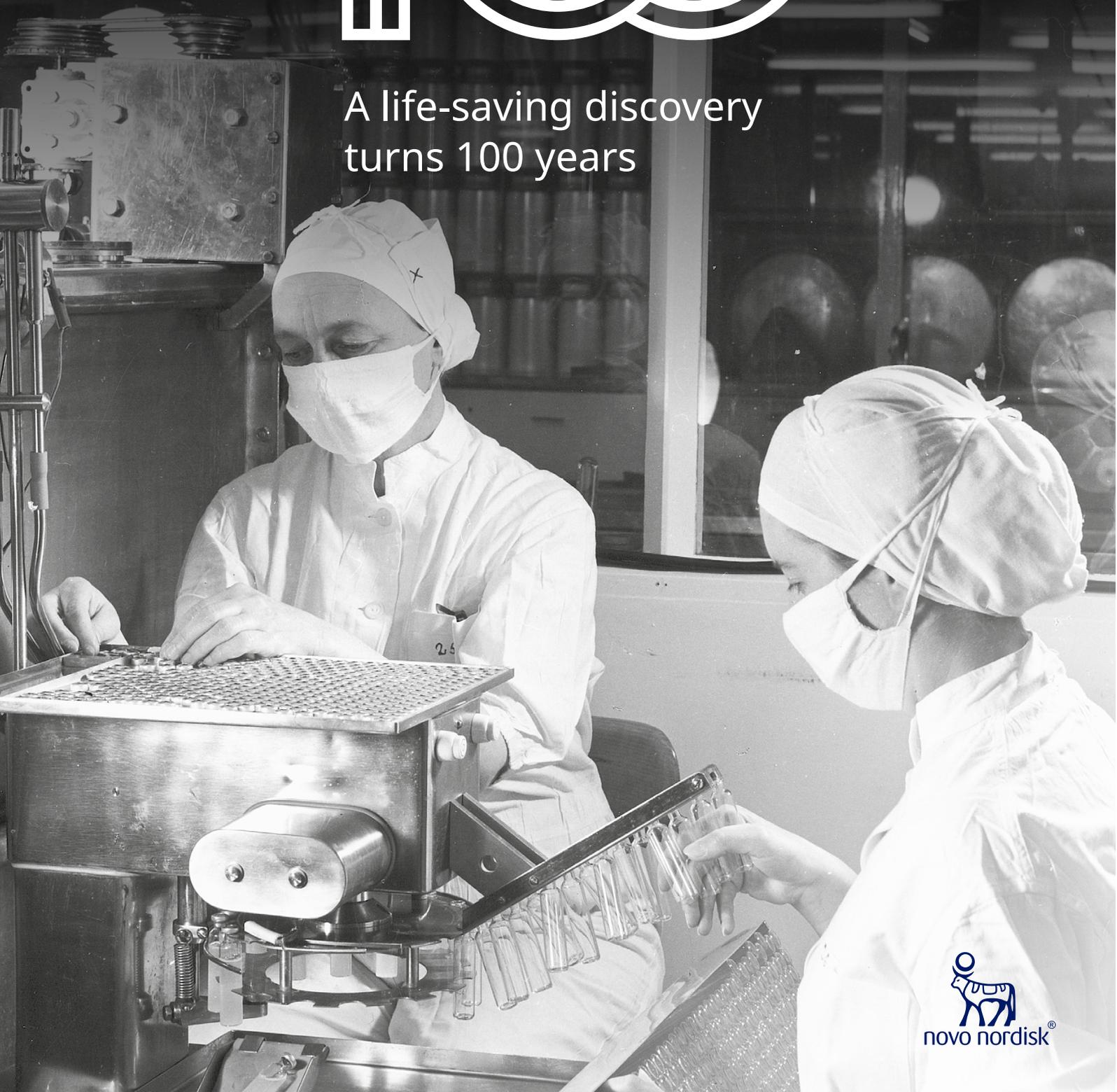
---

100 anni dalla scoperta  
dell'insulina: innovazione  
e real world evidence

INSULIN

100

A life-saving discovery  
turns 100 years



## Sommario

- 1 **Introduzione**  
*Luigi Laviola*
- 3 **Il place in therapy della terapia insulinica nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2**  
*Gloria Formoso e Luigi Laviola*
- 10 **La terapia insulinica nell'era delle Real World Evidence**  
*Raffaele Napoli, Natalino Simioni, Gian Paolo Fadini e Concetta Irace*
- 17 **L'emergenza COVID-19 e i cambiamenti nella gestione del paziente in terapia insulinica**  
*Ilaria Dicembrini e Antonio Carlo Bossi*
- 22 **Prospettive future ed innovazione nell'ambito della terapia insulinica: respiro al presente e solidità al passato**  
*Concetta Irace*



# Introduzione

Luigi Laviola

*Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche,  
Dipartimento dell'Emergenza e dei trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*

Qual è la terapia “migliore” per la persona con diabete di tipo 2?

Questa domanda risuona costantemente nella mente di chi si dedica alla gestione delle persone con diabete, e che affronta, ogni giorno, la realtà dei nostri ambulatori con troppe richieste, con risorse troppo scarse, con amministrazioni troppo lontane. È un interrogativo che include e comprende i nostri “desideri insoddisfatti”: strategie di intervento che permettano di mantenere stabile nel tempo l'HbA<sub>1c</sub>, di preservare la funzione beta-cellulare, di agire con efficacia senza incrementare il peso corporeo, di prevenire le complicanze, di modulare il profilo di rischio cardiovascolare.

La stagione esaltante che abbiamo la fortuna di vivere è stata caratterizzata negli ultimi 15 anni dalla immissione sul mercato di nuove classi di farmaci, sostenuti da solide evidenze scientifiche derivanti da trial di intervento e di outcome cardiovascolare e da studi di real world. Tuttavia, gli aggiornamenti progressivi delle linee guida, mai così rapidi e numerosi, hanno forse generato la sensazione che la terapia insulinica sia “passata di moda”, e che nella faretra di opzioni terapeutiche a disposizione del diabetologo del XXI secolo stia diventando sempre meno utile.

Con questo numero monotematico, vorremmo condividere invece la convinzione che, nonostante i suoi anni, la terapia insulinica è ancora giovane, e rappresenta una risorsa importante per il trattamento della persona con

diabete di tipo 2 in ogni fase della malattia. Una tragica conferma del ruolo centrale della terapia insulinica nel paziente instabile è arrivata nelle corsie dei centri COVID di tutto il mondo, in cui l'insulina ha rappresentato la prima scelta per la gestione efficace dell'iperglicemia. Ma prima e oltre le necessità dei pazienti ospedalizzati, la terapia insulinica si rivela oggi ancor più efficace e sicura grazie ai progressi tecnologici e biotecnologici che hanno messo a disposizione del diabetologo insuline con cinetiche di assorbimento sempre più vicine alla fisiologia della secrezione beta-cellulare, insieme a strumenti sempre più sofisticati e pratici per la somministrazione del farmaco ed il monitoraggio della glicemia. Tutto ciò consente un impiego versatile e adattabile, con la possibilità di intensificare, de-intensificare o interrompere la terapia seguendo l'evoluzione del quadro clinico. La disponibilità di nuovi analoghi consente inoltre il raggiungimento dei target con rischio ridotto di ipoglicemia, e l'associazione con altri antidiabetici permette di modulare e personalizzare il trattamento secondo le esigenze del paziente. In particolare, la combinazione dell'insulina con farmaci della classe degli agonisti del recettore del GLP-1 rappresenta l'opzione più moderna ed efficace nel panorama della terapia iniettiva del diabete di tipo 2, offrendo la massima potenza ipoglicemizzante, una notevole riduzione degli effetti collaterali, e la possibilità di modificare la storia naturale della malattia grazie alla documentata protezione cardio-renale.

I diversi capitoli di questa monografia affronteranno tutte queste tematiche, con l'auspicio che, a 100 anni dalla sua scoperta, l'insulina possa rappresentare un'ulteriore opportunità per una diabetologia moderna, attenta all'ottimizzazione dei risultati, ma anche alla personalizzazione della terapia e al miglioramento della qualità di vita del paziente diabetico, per il presente e per il futuro.

# Il place in therapy della terapia insulinica nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2

Gloria Formoso<sup>1</sup> e Luigi Laviola<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento; Centro Studi e Tecnologie Avanzate, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; <sup>2</sup>Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

## Conflitti di interesse

Gloria Formoso: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Novo Nordisk.

Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Mundipharma, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk.

Luigi Laviola: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Johnson&Johnson, Lilly Italia, Medtronic, MOVI, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis, Takeda.

Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Johnson&Johnson, Lilly, Medtronic, Menarini, Movi, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda.

## Ringraziamenti

Laura Brogelli di Polistudium, Milano, ha fornito assistenza editoriale per la preparazione del manoscritto, grazie al contributo di Novo Nordisk, Italia.

## Abstract

Alla luce dello sviluppo di nuovi farmaci antidiabete e di nuove formulazioni insuliniche le linee guida ADA/EASD (Davies MJ 2018) raccomandano un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nella scelta della terapia ipoglicemizzante, che deve essere centrata sull'inquadramento del profilo di rischio cardiovascolare e renale e sulle esigenze specifiche del paziente. Questo articolo discute alcuni argomenti dibattuti sull'uso dell'insulina in questo contesto: quando cominciare il trattamento insulinico? Qual è il trattamento iniziale (basale o prandiale)?

Qual è il ruolo delle possibili combinazioni con altri farmaci antidiabete orali e iniettivi? Quanto pesano, nella scelta del diabetologo, i potenziali effetti collaterali, tra cui soprattutto il rischio di ipoglicemia?

## Parole chiave

Linee guida, insulina, paziente eligibile.

## INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 2 (DMT2) è caratterizzato da iperglicemia cronica indotta da anomalie di grado variabile della secrezione insulinica e da resistenza periferica all'azione dell'insulina. Studi di fisiopatologia degli ultimi anni hanno proposto ulteriori meccanismi patogenetici, quali ridotta produzione delle incretine, incrementato riassorbimento di glucosio a livello del tubulo renale, alterazione dei meccanismi di regolazione metabolica a livello del sistema nervoso centrale (De Fronzo 2009, Tahrani 2011). Le anomalie più strettamente metaboliche sono associate a disfunzione biologica del tessuto adiposo e a infiammazione di basso grado, che attivano a cascata processi pro-aterogenici.

La maggior parte dei pazienti con DMT2 è sovrappeso o obesa e presenta complicanze cardiovascolari e malattia cronica renale (Kakar 2021). Di fatto, il carico socio-sanitario della malattia diabetica è in gran parte associato alle sue complicanze croniche. Pertanto, l'attuale paradigma

terapeutico della gestione del DMT2 richiede un efficiente e tempestivo controllo del metabolismo glucidico e dei fattori di rischio cardiorenale, con l'obiettivo di limitare l'insorgenza e la progressione del danno micro- e macroangiopatico tipico del diabete (Laiteerapong 2019).

Alla luce dello sviluppo di nuovi farmaci antidiabete e di nuove formulazioni insuliniche le linee guida ADA/EASD (Davies MJ 2018) raccomandano, quindi, un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nella scelta della terapia ipoglicemizzante, che deve essere centrata sull'inquadramento del profilo di rischio cardiovascolare e renale e sulle esigenze specifiche del paziente. L'opportunità di inserire un inibitore SGLT2 (SGLT2i) e/o un agonista del recettore del GLP-1 (GLP-1-RA) va considerata in prima battuta, in ragione dei documentati effetti protettivi di queste due classi di farmaci. Tutte le linee guida indicano poi la possibilità di aggiunta o combinazione degli altri farmaci antidiabete, tra cui l'insulina, al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici suggeriti.

In questo contesto, la terapia insulinica nel DMT2 continua ad essere oggetto di dibattito: quando cominciare il trattamento insulinico? Qual è il trattamento iniziale (basale o prandiale)? Qual è il ruolo delle possibili combinazioni con altri farmaci antidiabete orali e iniettivi? Quanto pesano, nella scelta del diabetologo, i potenziali effetti collaterali, tra cui soprattutto il rischio di ipoglicemia?

#### **FOCUS SULLA TERAPIA INSULINICA: COSA DICONO LE LINEE GUIDA**

La terapia insulinica è stata e rimane uno strumento terapeutico fondamentale nella gestione del DMT2, da utilizzare quando le condizioni cliniche del paziente e la storia naturale della patologia ne indichino la necessità. Nelle linee guida per la gestione del DMT2 non vengono definiti precisi valori soglia opportuni per l'inizio della terapia con insulina. Viene tuttavia sottolineata la necessità di evitare l'inerzia terapeutica, intensificando la terapia anche con il ricorso all'insulina quando il paziente non raggiunga in un tempo ragionevole gli obiettivi glicemici personalizzati (Davies 2018; AMD SID 2018; ADA 9, 2021).

La scelta del farmaco da aggiungere alla terapia in corso si basa sulle caratteristiche cliniche del paziente e delle sue preferenze di regime terapeutico. La prima e più im-

portante valutazione clinica riguarda la presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) accertata o indicatori di alto rischio per ASCVD, insufficienza cardiaca, insufficienza renale cronica (CKD) (ADA 10, 2021): in questi casi è raccomandato l'inserimento di un SGLT2i o di un GLP-1 RA con dimostrato beneficio cardiovascolare e/o renale nel regime ipoglicemizzante, indipendentemente dal valore di HbA1c. Negli altri casi, la scelta del farmaco da aggiungere si basa sull'efficacia ipoglicemizzante e sul controllo degli effetti collaterali (in particolare ipoglicemia e aumento di peso) (Vijan 2014; Buse 2020, ADA 9, 2021).

Un capitolo specifico è dedicato all'inizio della terapia iniettiva nel paziente DMT2, passaggio percepito tradizionalmente dai pazienti come "ultima spiaggia" del trattamento farmacologico dell'iperglicemia. In realtà, l'armamentario terapeutico del diabetologo si è arricchito ormai da anni di farmaci iniettivi non insulinici, gli GLP-1-RA. Quale scegliere? La terapia insulinica va presa in considerazione in maniera prioritaria nel caso di marcato scompenso glicemico associato a segni di catabolismo, di sintomi di iperglicemia sostenuta, o di livelli particolarmente elevati di HbA1c e/o di glicemia a digiuno (HbA1c >97 mmol/mol-11%; considerare la combinazione insulina/GLP-1RA in caso di HbA1c >86 mmol/mol-10% oppure HbA1c >23mmol/mol-2% rispetto al target individuato per il paziente) (Davies 2018; ADA 9, 2021).

In tutti gli altri casi, viene suggerito di iniziare la terapia iniettiva in pazienti con DMT2 con uno dei farmaci della classe dei GLP-1RA, che hanno mostrato risultati confrontabili a quelli osservati con l'insulina in termini sia di compenso metabolico ottenuto, sia di percentuale di pazienti che raggiungeva il target individualizzato (Abd El Aziz 2017).

Quando si rende necessaria l'intensificazione della terapia con l'inserimento dell'insulina è opportuno iniziare con un analogo a lenta durata d'azione con l'obiettivo principale di limitare la produzione epatica di glucosio e l'iperglicemia a digiuno e inter-prandiale (ADA 9, 2021). Di fatto, la disponibilità attuale di analoghi basali di seconda generazione (glargine U300 e degludec) ha reso ancora più efficace e sicura la basalizzazione dei pazienti con DMT2. Infatti, quando utilizzati in associazione ad altri agenti ipoglicemizzanti gli analoghi con durata d'azione prolungata (U-300 glargine o degludec) si associano ad un minor rischio di ipoglicemia rispetto a glargine U-100

(ADA 9, 2021). Tra l'altro, il trattamento insulinico con insulina basale glargine o degludec è in grado di correggere in modo efficace l'iperglicemia e la lipotossicità nel breve periodo (1 o 2 giorni dall'inizio del trattamento) (Chen 2008). Ad oggi non sono disponibili specifici studi testa a testa tra insulina e SGLT2i e/o i GLP-1RA in termini di efficacia a lungo termine, mentre è noto che sia glargine che degludec sono in grado di mantenere un costante controllo glicemico per un periodo di tempo superiore ai 3 anni come osservato negli studi DEVOTE, BRIGHT e CONCLUDE (Marso 2017; Rosenstock 2018; Philis-Tsimikas 2020).

In caso di fallimento anche dell'associazione di un analogo ad azione prolungata con altri ipoglicemizzanti, le linee guida consigliano di valutare l'inserimento di un GLP-1RA o di dosi di insulina prandiale a rapida durata d'azione. Di fatto, gli studi clinici e l'esperienza diretta dimostrano che la combinazione tra insulina basale e analogo del GLP-1RA offre al paziente con DMT2 una ottimale combinazione di effetto ipoglicemizzante, riduzione dell'ipoglicemia e controllo del peso, senza dimenticare il valore aggiunto della protezione cardio-renale: tale combinazione, estemporanea o preconstituita, rappresenta pertanto la naturale evoluzione della terapia iniettiva nel DMT2.

Nel caso si renda necessario uno schema insulinico multi-iniettivo, è opportuno tenere in considerazione le specifiche caratteristiche e necessità del paziente, prevedendo la possibilità di aggiungere il bolo di insulina rapida al pasto principale, a due dei pasti principali oppure impostare uno schema basal-bolus (ADA 9, 2021).

#### **LE CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE CANDIDABILE ALLA TERAPIA INSULINICA**

Se si riflette sull'approccio culturale del mondo diabetologico alla terapia insulinica, ci si rende conto che negli ultimi 20 anni si è passati da una visione di terapia "ultima spiaggia" a quella di strategia da mettere in atto ai primi segni di deterioramento della funzione beta-cellulare, o cui ricorrere anche temporaneamente in ogni momento della storia naturale della malattia.

Le linee guida internazionali raccomandano l'impiego dell'insulina basale in pazienti affetti da DMT2 che non raggiungono gli obiettivi di trattamento nonostante duplice/triplice terapia orale e/o con gli agonisti del recettore del GLP-1 o in presenza di grave scompenso glicometabolico con sintomi/segni di deficit insulinico (Khunti 2020).

In particolare, è opportuno l'avvio della terapia insulinica nei casi in cui il controllo glicemico con le classi di farmaci utilizzati non si sia rivelato efficace, in presenza di chetoacidosi o nei casi di sindrome iperosmolare.

Va inoltre ricordato il diabete di tipo LADA (Late Autoimmune Diabetes of Adults), una forma di diabete autoimmune a decorso più lento e insorgenza più tardiva rispetto al classico diabete di tipo 1. Spesso erroneamente diagnosticato come DMT2, il LADA si manifesta con un'estrema eterogeneità clinica che rispecchia la sua complessa fisiopatologia, cui concorrono i meccanismi patogenetici tipici sia del diabete di tipo 1, sia del DMT2: autoimmunità pancreatica, perdita di massa beta-cellulare e insulino-resistenza (Fourlanos 2005; Juneja 1999; Buzzetti 2017).

I pazienti affetti da LADA possono quindi presentare un ampio ventaglio di manifestazioni cliniche, che si estendono da fenotipi tipicamente "autoimmuni" (normopeso, bassa prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari), a fenotipi tipicamente "insulino-resistenti" (obesità centrale, dislipidemia, ipertensione), suggerendo la possibilità dell'esistenza di un continuum patogenetico tra le diverse forme di diabete. In questi pazienti è necessario un attento inquadramento clinico. Sulla base dell'evidenza di una patogenesi autoimmune, che determina il depauperamento del pool beta-cellulare e la perdita - più o meno rapida - della possibilità di produrre insulina, il trattamento insulinico risulta essere quello attualmente consigliato.

#### **OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA MODERNA: IL VANTAGGIO DEI GLP-1RA**

Nei pazienti in terapia insulinica basale, il passaggio al regime in basal bolus può essere indicato quando l'emoglobina glicata sia superiore al target nonostante un'adeguata titolazione della basale (Bossi 2015), o in caso di intolleranza alle incretine, o in presenza di sintomi di catabolismo quali perdita di peso, poliuria e polidipsia. Infine, si può fare ricorso a brevi periodi di trattamento con strategia basal-bolus in occasione di ricoveri ospedalieri per patologie occasionali intercorrenti.

Di fatto la progressiva intensificazione della terapia insulinica può essere efficacemente ottenuta integrando diverse strategie per la titolazione dell'insulina prandiale. Il paziente deve naturalmente ricevere un'adeguata educazione e supporto continuo per superare la paura

delle ipoglicemie, mantenere un adeguato peso corporeo e seguire costantemente una dieta corretta, e deve essere motivato a monitorare opportunamente la glicemia domiciliare, mediante misurazione della glicemia capillare o monitoraggio in continuo (Bruttomesso 2019).

Tuttavia, non si può non tener conto del fatto che il ricorso ad una o più iniezioni di insulina rapida ai pasti risulti in un regime complesso e difficile da seguire per il paziente. Di conseguenza, nonostante la terapia insulinica multi-iniettiva possa teoricamente essere molto efficace nella riduzione della glicemia, permettendo in molti casi di raggiungere i livelli desiderati di glucosio ematico, una forte riluttanza esiste non solo ad iniziare, ma anche ad intensificare la terapia stessa.

Questo molto spesso impedisce, nella pratica clinica, di raggiungere gli obiettivi glicemici ottimali (Harris 2010).

La terapia con GLP-1RA ha la potenzialità di agire sulla fine regolazione della omeostasi glicemica mediante la soppressione dei livelli di glucagone insieme all'aumento della secrezione insulinica (Degn 2004; Nauck 1993). Inoltre, grazie al meccanismo d'azione glucosio-dipendente, il trattamento con GLP-1 RA si associa ad una bassa incidenza di eventi ipoglicemici (White 2009). Questi farmaci inoltre inducono una discreta perdita di peso (Vilsbøll 2012) e potrebbero rallentare la progressione della malattia grazie ad un possibile effetto protettivo della funzione beta-cellulare (Zinman 2009; Buse 2009). Infine, la loro azione ipoglicemizante appare robusta e duratura nel tempo: essa è dovuta in primis ad un effetto sulla riduzione della glicemia post-prandiale, ma, nel caso dei GLP-1 RA a lunga durata di azione, anche ad un effetto significativo sulla glicemia a digiuno (Dungan 2014). Quindi, associare un GLP-1 RA ad un'insulina basale, con la potenzialità di massimizzare il controllo metabolico, minimizzare il rischio di ipoglicemia, ridurre l'incremento ponderale indotto dall'insulina e, nel caso di terapia insulinica già impostata, ridurre le dosi, rappresenta un'ipotesi con un solido razionale.

L'efficacia ipoglicemizante e il profilo di sicurezza del GLP-1 RA, inoltre, consentono di attuare in molti casi una strategia di de-intensificazione della terapia insulinica multi-iniettiva. La percezione della terapia insulinica come "ultima spiaggia" si accompagnava al convincimento (non solo dei pazienti, ma anche di alcuni medici) della impossibilità di "tornare indietro" da uno

schema di terapia insulinica basal-bolus. Invece, molti pazienti che abbiano avuto la necessità di un periodo di insulinizzazione intensiva con schema multi-iniettivo, ad esempio per un ricovero in area critica (si pensi alle recenti esperienze con la pandemia da SARS-COV-2), possono giovare dell'aggiunta di un farmaco innovativo della classe di GLP-1 RA (o anche dei glicosurici, qualora le caratteristiche del paziente lo consentano), che permette di ridurre la dose complessiva di insulina, di eliminare in parte o del tutto le somministrazioni di insulina prandiale, di ottenere un buon controllo metabolico con minore rischio di ipoglicemia e con il valore aggiunto della protezione cardio-renale: il tutto con un evidente miglioramento anche della qualità della vita del paziente.

#### **RISCHIO DI IPOGLICEMIA, FLESSIBILITÀ DEL TRATTAMENTO E ADERENZA TERAPEUTICA**

La terapia insulinica, comportando inevitabilmente un rischio di ipoglicemia maggiore rispetto agli altri farmaci per la cura del diabete, è più spesso causa di scarsa aderenza terapeutica (Davies 2013). In effetti, nei pazienti diabetici insulino-trattati subire gli effetti di un'ipoglicemia è senza dubbio il fattore che maggiormente influenza l'aderenza del paziente alla cura.

Altri fattori che interferiscono o determinano la capacità del paziente di aderire alle indicazioni cliniche risultano le difficoltà manuali con l'iniezione, l'interferenza con lo stile di vita, l'inflessibilità dei regimi terapeutici. Tali fattori pertanto potrebbero essere modificati con una buona educazione terapeutica e con una scelta attenta dell'insulina somministrata (Kovacs Burns 2013; Peyrot 2012).

Le insuline a lunga durata d'azione di seconda generazione sono caratterizzate da una durata d'azione più prolungata, da un profilo farmacocinetico più stabile e da minore variabilità di azione. Recenti evidenze derivanti da trial randomizzati controllati e studi di pratica clinica reale hanno dimostrato che, a parità di efficacia, l'impiego di insuline basali di seconda generazione consente di ridurre il rischio di ipoglicemia (che costituisce uno dei principali ostacoli all'intensificazione terapeutica), ne agevola l'utilizzo e ne migliorano la tollerabilità (Khunti 2019). Da non sottovalutare la flessibilità nell'orario della somministrazione giornaliera, che libera il paziente dal-

la rigidità di orari fissi per la somministrazione, come dimostrato per l'insulina degludec (Woo 2020).

Nei pazienti in cui si ritenga opportuno associare una insulina basale a un GLP-1RA, la disponibilità di associazioni precostituite rappresenta un ulteriore elemento di promozione dell'aderenza terapeutica: la possibilità di somministrare con un'unica iniezione giornaliera due farmaci efficaci, sicuri e con documentato effetto protettivo a livello cardiovascolare, come per l'associazione degludec/liraglutide, riduce al minimo il disagio psicologico del paziente, massimizza la possibilità di fedeltà alla terapia e facilita la gestione della malattia nel lungo termine.

## CONCLUSIONI

Lungi dall'essere un approccio terapeutico superato, la terapia insulinica conserva oggi un ruolo importante nella gestione del DMT2, fin dalle prime fasi della malattia, da combinare e coordinare con le modifiche dello stile di vita, gli antidiabetici orali e i farmaci innovativi, iniettivi e orali. La disponibilità di analoghi ad azione lenta o rapida fornisce strumenti terapeutici efficaci e a basso rischio di eventi avversi. La combinazione della terapia insulinica con farmaci della classe dei GLP-1 RA rappresenta l'opzione più moderna ed efficace nel panorama della terapia iniettiva del DMT2, offrendo la massima potenza ipoglicemizzante, una notevole riduzione degli effetti collaterali tradizionalmente associati alla terapia insulinica intensiva, e la possibilità di modificare la storia naturale della malattia grazie alla documentata protezione cardio-renale. I trial clinici randomizzati e le evidenze che derivano dagli studi di real world offriranno ulteriori conferme della efficacia e sicurezza della terapia insulinica nelle persone con DMT2.

## BIBLIOGRAFIA

Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Feb;19(2):216-227. doi: 10.1111/dom.12804. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27717195.

AMD SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018. <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.

American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124. doi: 10.2337/dc21-S009. PMID: 33298420.

American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44(Suppl 1): S125-S150. <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>.

Bossi AC. Gestione del paziente diabetico: nuovo algoritmo aifa e nuove linee guida A. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2015; 7 (2): 5-14.

Bruttomesso D, Laviola L, Avogaro A, Bonora E, Del Prato S, Frontoni S, Orsi E, Rabbone I, Sesti G, Purrello F; of the Italian Diabetes Society (SID). The use of real time continuous glucose monitoring or flash glucose monitoring in the management of diabetes: A consensus view of Italian diabetes experts using the Delphi method. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 May;29(5):421-431. doi: 10.1016/j.numecd.2019.01.018. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30952574.

Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009 Jul 4;374(9683):39-47. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60659-0. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19515413.

Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19. Erratum in: *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1670. PMID: 31857443; PMCID: PMC6971782.

Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Nov;13(11):674-686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885622.

Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes*

- Care. 2008 Oct;31(10):1927-32. doi: 10.2337/dco8-0075. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18556343; PMCID: PMC2551629.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30291106; PMCID: PMC6245208.
- Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 2013 May;30(5):512-24. doi: 10.1111/dme.12128. PMID: 23323988.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028. PMID: 19336687; PMCID: PMC2661582.
- Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, Rungby J, Landau BR, Schmitz O. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 May;53(5):1187-94. doi: 10.2337/diabetes.53.5.1187. PMID: 15111485.
- Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4. Epub 2014 Jul 10. Erratum in: *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1348. PMID: 25018121.
- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2206-12. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16193284.
- Harris SB, Kapor J, Lank CN, Willan AR, Houston T. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. *Can Fam Physician*. 2010 Dec;56(12):e418-24. PMID: 21156883; PMCID: PMC3001949.
- Juneja R, Palmer JP. Type 1/2 diabetes: myth or reality? *Autoimmunity*. 1999;29(1):65-83. doi: 10.3109/08916939908995974. PMID: 10052687.
- Kakar A, Mouelhi Y, Loundou A, Crémades A, Gentile S. Comorbidity Profiles among Obese-Diabetic End-Stage Renal Disease Patients: Data from REIN Registry of PACA Region of France. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Feb 11;14:617-625. doi: 10.2147/DMSO.S291343. PMID: 33603426; PMCID: PMC7884933.
- Khunti K, Chen H, Cid-Ruzafa J, Fenici P, Gomes MB, Hammar N, Ji L, Kosiborod M, Pocock S, Shestakova MV, Shimomura I, Tang F, Watada H, Nicolucci A; DISCOVER investigators. Glycaemic control in patients with type 2 diabetes initiating second-line therapy: Results from the global DISCOVER study programme. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jan;22(1):66-78. doi: 10.1111/dom.13866. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31468637; PMCID: PMC6916552.
- Khunti K, Ji L, Medina J, Surmont F, Kosiborod M. Type 2 diabetes treatment and outcomes worldwide: A short review of the DISCOVER study programme. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Nov;21(11):2349-2353. doi: 10.1111/dom.13817. Epub 2019 Jul 14. PMID: 31215715.
- Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RI, Willaing I, Hermanns N, Kalra S, Wens J, Pouwer F, Skovlund SE, Peyrot M; DAWN<sub>2</sub> Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN<sub>2</sub><sup>TM</sup>): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabet Med*. 2013 Jul;30(7):778-88. doi: 10.1111/dme.12239. PMID: 23701236.
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):416-426. doi: 10.2337/dc17-1144. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30104301; PMCID: PMC6385699.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605603; PMCID: PMC5731244.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-in-

- sulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993 Aug;36(8):741-4. doi: 10.1007/BF00401145. PMID: 8405741.
- Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LE, Schumm-Draeger PM. Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Dec;14(12):1081-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01636.x. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22726104.
- Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen MV, Troelsen LN, Ladelund S, Heller S, Pieber TR; CONCLUDE Study Group. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020 Apr;63(4):698-710. doi: 10.1007/s00125-019-05080-9. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31984443; PMCID: PMC7054369.
- Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, Sieber J, Stella P, Wang X, Frías JP, Roussel R, Bolli GB. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct;41(10):2147-2154. doi: 10.2337/dc18-0559. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30104294.
- Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011 Jul 9;378(9786):182-97. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60207-9. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705062.
- Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014 Aug;174(8):1227-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.2894. PMID: 24979148; PMCID: PMC4299865.
- Viltsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012 Jan 10;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771. PMID: 22236411; PMCID: PMC3256253.
- White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2009 Sep-Oct;49 Suppl 1:S30-40. doi: 10.1331/JPhA.2009.09079. PMID: 19801363.
- Woo V, Berard L, Roscoe R. Understanding the Clinical Profile of Insulin Degludec, the Latest Basal Insulin Approved for Use in Canada: a Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020 Nov;11(11):2539-2553. doi: 10.1007/s13300-020-00915-w. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32940879; PMCID: PMC7547940.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1224-30. doi: 10.2337/dco8-2124. Epub 2009 Mar 16. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):692. PMID: 19289857; PMCID: PMC2699702.

# La terapia insulinica nell'era delle Real World Evidence

Raffaele Napoli<sup>1</sup>, Natalino Simioni<sup>2</sup>, Gian Paolo Fadini<sup>3</sup> e Concetta Irace<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II di Napoli; <sup>2</sup>Direttore Dipartimento Area Medica Alta Padovana AULSS 6 Euganea - Padova; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Università di Padova; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

## Conflitti di interesse

Concetta Irace: Novo Nordisk, Ely Lilly, Abbott, Boehringer Ingelheim, Roche Diabetes Care.

Gli altri autori non hanno conflitti di interesse relativi a questo articolo.

## Ringraziamenti

Laura Brogelli di Polistudium, Milano, ha fornito assistenza editoriale per la preparazione del manoscritto, grazie al contributo di Novo Nordisk, Italia.

## Abstract

I diabetologi hanno spesso in cura soggetti complessi, fragili, con numerose comorbilità, anziani e politrattati che non possono essere gestiti secondo le linee guida che sono disegnate su studi clinici randomizzati (RCT) i quali escludono questa tipologia di pazienti. Per tale motivo, si è reso necessario integrare i risultati ottenuti dai RCT con quelli ottenuti dalla pratica clinica, ovvero dalla *real life*. Gli studi della *Real World Evidence*, insieme all'uso di nuove tecnologie per il monitoraggio della glicemia, hanno consentito di definire le modalità per intensificare, de-intensificare o interrompere la terapia ipoglicemizzante seguendo l'evoluzione del quadro clinico.

## Parole chiave

Analoghi dell'insulina, auto-monitoraggio, flessibilità, titolazione.

## INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi decenni, le attività svolte nella comune pratica clinica sono state sempre di più indirizzate dai principi che caratterizzano il modello della medicina basata sull'evidenza. Con questo approccio, i comportamenti clinici trovano le loro fondamenta nei risultati derivanti dagli studi, disegnati con criteri di scientificità, rigore metodologico e riproducibilità (Al-Jundi 2017).

In ambito diabetologico, importanti traguardi sono stati raggiunti grazie ai risultati dei grandi trial clinici randomizzati (RCT), disegnati per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci ipoglicemizzanti, come richiesto dalle Agenzie del Farmaco quali la FDA (Food and Drug Administration) e l'EMA (European Medicines Agency). I risultati di questi studi, analizzati e valutati da esperti indirizzano e condizionano le linee guida, che rappresentano oggi la base del comportamento clinico condiviso. Tuttavia, per poter dare risposte significative da un punto di vista statistico, di efficacia e di sicurezza, i RCT devono rispondere a quesiti sperimentali ben definiti, spesso circoscritti, e testare un campione di pazienti omogeneo per età, condizioni morbose associate, stadio di malattia, presenza di complicanze, ecc. Pertanto, i risultati dei RCT

possono avere una limitata generalizzabilità alla più ampia popolazione che si incontra nella comune pratica clinica. Questo significa che non tutti i pazienti e non tutte le condizioni patologiche sono riconducibili alle popolazioni arruolate nei RCT.

I diabetologi si prendono frequentemente cura di soggetti complessi, fragili, con numerose comorbilità, anziani e politrattati che spesso non possono essere inquadrati nei profili previsti dalle linee guida e disegnati sulla base delle evidenze ottenute dagli studi randomizzati. Per tale motivo, si è reso necessario integrare i risultati ottenuti dai RCT con dati derivanti dall'analisi degli studi di *real life*. Gli studi della *Real World Evidence* consentono di raccogliere le informazioni su situazioni cliniche non valutate nei RCT, che rischierebbero di rimanere misconosciute. L'analisi dei dati provenienti dalla *real life*, che tuttavia non potrebbe da sola fornire evidenze su efficacia e sicurezza dei farmaci o delle procedure, può integrare le nostre conoscenze derivanti dai RCT e contribuire a identificare i soggetti candidati a un trattamento, ottimizzare le modalità del trattamento stesso, valutare l'efficacia e la sicurezza di un intervento in gruppi di pazienti e condizioni che non sono stati inclusi nei RCT (Al-Jundi 2017). Questo articolo ha lo scopo di descrivere il contributo della *Real World Evidence* circa l'uso della terapia insulinica basale nella pratica clinica.

## L'INSULINA NELLA VITA REALE

Il rischio di ipoglicemia può gravare pesantemente sulle vite delle persone con diabete di tipo 1 (DMT1) e diabete di tipo 2 (DMT2). In uno studio internazionale osservazionale, 4300 familiari di soggetti con DMT1 o 2 hanno risposto a un questionario online. Il 91% dei soggetti che hanno risposto riteneva che l'ipoglicemia fosse un fattore importante nella gestione e nel trattamento complessivo del diabete e il 64% era impaurito o ansioso riguardo al rischio di ipoglicemia del proprio familiare. Il 94% dei pazienti che hanno parlato delle ipoglicemie con il proprio medico ne ha tratto un beneficio (Ratzki-Leewing 2019). L'obiettivo di ridurre l'emoglobina glicata entro i limiti indicati dalle linee guida non deve prescindere da una attenta valutazione del singolo paziente per evitare o ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie. Nel caso del trattamento insulinico, accanto ad una provata ed evidente efficacia dell'insulina nel ridurre e controllare l'ipergli-

cemia, può risultare elevato il rischio di ipoglicemia. Nel corso degli ultimi anni, sono state introdotte sul mercato diverse formulazioni di insulina a lunga durata d'azione, adatte a coprire il fabbisogno in condizioni basali e nei periodi di digiuno o fra i pasti. Numerosi studi sono stati condotti per valutare il rischio di ipoglicemia con le diverse insuline ad azione basale. Lo studio EU-TREAT (EUROPEAN TRESIBA AudiT) ha dimostrato che in soggetti con DMT2 passati da altre insuline basali (glargine, detemir, NPH) a insulina degludec, dopo 6 mesi, il controllo glicemico era migliorato (DMT2, HbA1c -0,51 [-0,58; -0,43] %, DMT1, HbA1c -0,20 [-0,24; -0,17] %,  $p < 0,05$ ), e si era ridotta la frequenza di ipoglicemie (DMT2, riduzione del 61%, rate ratio 0,39 [0,27; 0,58], DMT1, riduzione del 21%, rate ratio 0,79 [0,69; 0,89]  $p < 0,05$  rispetto a prima del passaggio a degludec) (Siegmund 2018). Risultati analoghi sono stati ottenuti nello studio ReFLECT (Real-World Clinical Treatment With Tresiba), che ha anche dimostrato un aumento della soddisfazione dei pazienti dopo passaggio a terapia con degludec (Fadini 2020; Fadini 2019). Lo studio CONFIRM (a comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes), condotto in soggetti con DMT2 in un contesto real-life ha mostrato che dopo 6 mesi di trattamento, l'uso di insulina degludec consentiva di ottenere una riduzione del 30% del rischio di ipoglicemie nonostante una maggiore riduzione di emoglobina glicata rispetto a glargine (differenza tra i trattamenti -0,27%;  $p = 0,03$ ) (Tibaldi 2018).

Numerosi altri studi sono stati condotti nella pratica clinica in diversi Paesi, confermando che il passaggio al trattamento con insulina degludec è associato ad una significativa riduzione dell'emoglobina glicata. Inoltre, nella quasi totalità degli studi è stata riscontrata una riduzione del dosaggio di insulina basale ed una diminuzione significativa delle ipoglicemie totali severe e non severe (Evans 2015; Landstedt-Hallin 2015; Suzuki 2014; Kurera 2015; Kusunoki 2013).

Alcuni studi randomizzati controllati, quali DEVOTE (Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) e SWITCH 2 (Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes), hanno mostrato che la corretta titolazione dell'insulina degludec consente un migliore controllo glicemico, senza aumentare il rischio di ipogli-

cemie (Marso 2017; Wysham 2017). Il confronto fra RCT e studi di *Real World Evidence* suggerisce che nella pratica clinica la titolazione dell'insulina non avviene in maniera adeguata e tempestiva. Questo comportamento terapeutico caratterizzato da inerzia alla titolazione e che si può associare ad un'aumentata variabilità della glicemia, potrebbe aumentare il rischio di complicanze croniche legato allo sviluppo di una sfavorevole memoria iperglicemica (Siegmond 2018; Fadini 2018).

### **INSULINA BASALE E ANALOGHI DEL GLP-1 IN ASSOCIAZIONE: EFFICACIA, SINERGIA E SEMPLIFICAZIONE**

Una buona pratica clinica richiederebbe la rapida intensificazione della terapia ipoglicemizzante non appena si deteriora il controllo glicemico. Purtroppo, quello che frequentemente si verifica, come testimoniato da diverse fonti, è un prolungarsi del cattivo compenso senza un adeguato e tempestivo adattamento terapeutico, comportamento che viene definito “inerzia terapeutica” (Annali AMD). L'inerzia terapeutica si associa a risultati clinici peggiori, come recentemente dimostrato per il rischio di futuri eventi cardiovascolari (Paul 2015).

Al contrario, il raggiungimento del target terapeutico può favorire in alcuni casi la de-intensificazione della terapia, per ridurre al minimo il rischio di eventi avversi, come le ipoglicemie. Molti autori suggeriscono che l'inerzia terapeutica sia uno degli atteggiamenti clinici che tende a prevalere nella pratica clinica corrente (De Micheli 2018).

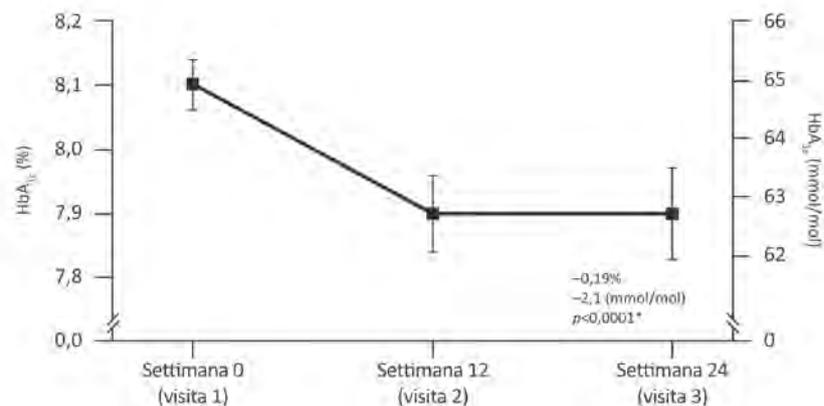
Una semplice ed efficace modalità di intensificazione del trattamento ipoglicemizzante in pazienti non a target per il compenso glico-metabolico è sicuramente rappresentato dalla combinazione fissa di insulina a lunga durata d'azione con agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1 RA). L'associazione fissa di insulina degludec e dell'agonista recettoriale del GLP-1 liraglutide (IdegLira) è rimborsabile in Italia solo per i pazienti in precedente trattamento con uno schema di terapia composto da insulina basale e ipoglicemizzante orale (IdegLira RCP). Lo studio EXTRA (Effectiveness of Xultophy® (Insulin Degludec/Liraglutide) in an Adult Real-world Population With Type 2 Diabetes Mellitus) ha descritto l'utilizzo di IdegLira arruolando 611 pazienti con DMT2 seguiti nella pratica clinica quotidiana in Europa. Gli schemi terapeutici dei pa-

zienti arruolati nello studio erano vari: ipoglicemizzanti orali (19%), insulina basale (19%), agonista recettoriale del GLP-1 (10%), la associazione non fissa di insulina basale e agonista recettoriale del GLP-1 (24%) e terapia insulinica multiiniettiva (28%) (Price 2018). Dopo 6 mesi dall'inizio della terapia con l'associazione fissa, è stata osservata una riduzione significativa dell'emoglobina glicata in tutti i soggetti reclutati (-0,9%) con effetto maggiore in coloro che assumevano prima dell'arruolamento gli ipoglicemizzanti orali (-1,6;  $p < 0,0001$ ). Nei 6 mesi dopo l'inizio di IdegLira sono stati osservati solo 15 episodi di ipoglicemia, rispetto ai 66 registrati nei 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio. Lo studio ha chiaramente dimostrato come l'associazione fissa si presenta come una strategia terapeutica efficace, maneggevole e ben tollerata.

La maneggevolezza dell'associazione è stata confermata da uno studio retrospettivo in real-life condotto in Israele su 413 pazienti diabetici. Il passaggio all'associazione fissa IdegLira, oltre a favorire una significativa riduzione della emoglobina glicata dopo 6 mesi ( $p < 0,001$ ), è stato correlato con un aumento dell'aderenza alla terapia, in termini di percentuale di giorni coperti (da 60% al basale a 78% dopo 6 mesi) (Melzer-Cohen 2019). L'associazione non fissa di degludec e liraglutide consente comunque di ottenere una riduzione di emoglobina glicata, simile a quella ottenuta con l'associazione fissa, ma con una maggiore riduzione del peso corporeo, determinata dall'uso di dosaggi più elevati di GLP-1 rispetto a quelli raggiunti con l'associazione fissa (Morieri 2019). Questo aspetto è molto importante e deve essere valutato nella scelta della eventuale combinazione terapeutica (associazione fissa o non fissa).

Il passaggio all'associazione fissa IdegLira si è dimostrato efficace e ben tollerato anche nei pazienti provenienti dalla terapia insulinica multiiniettiva (Taybani 2019). Lo schema insulinico multi-iniettivo o basal bolus, ancora molto utilizzato, è spesso associato a inadeguato effetto sull'emoglobina glicata, incremento del peso corporeo, aumento del rischio di ipoglicemie e scarsa aderenza. Pertanto, in questi pazienti la possibilità quindi di passare ad un regime efficace e meglio tollerato potrebbe risultare particolarmente utile (IdegLira RCP). In questo caso l'utilizzo dell'associazione fissa configura il quadro della de-intensificazione della terapia e cioè il passaggio da basal bolus a terapia con Basale e GLP\_1 RA.

**Figura 1** ♦ I pazienti trattati con faster aspart hanno avuto una riduzione significativa della emoglobina glicata di  $-0,19\%$  ( $p < 0,0001$ ) e  $-2,1$  mmol/mol (IC 95%: da  $-3,0$  a  $-1,1$ ) da  $8,1\%$  ( $64,8$  mmol/mol) al basale a  $7,9\%$  ( $62,8$  mmol/mol) alla settimana 24. (Mod. da Danne 2021)



## INSULINA E FLESSIBILITÀ DELLA TERAPIA

Le moderne insuline, ed in particolare gli analoghi dell'insulina di seconda generazione, offrono delle opportunità in più rispetto alle insuline tradizionali, opportunità legate soprattutto alla diversa cinetica che favorisce una maggiore flessibilità nella gestione quotidiana del diabete. Affinché si possano raggiungere gli obiettivi è necessario il costante monitoraggio del glucosio ed l'adattamento periodico delle dosi di insulina. L'utilizzo dell'insulina spesso è associato all'aggravamento della malattia o al fallimento della terapia precedente. È compito del diabetologo rimarcare l'utilità, ed in alcuni casi la necessità, della terapia insulinica, descrivere i vantaggi e gli eventuali rischi della terapia stessa, così come prospettare la possibilità di una terapia con insulina limitata ad un certo periodo per favorire la risoluzione di una situazione transitoria di scompenso glicemico o di patologie concomitanti acute che controindicano l'utilizzo di altri farmaci ipoglicemizzanti. Da qui si evince che il concetto di flessibilità non è puramente collegato alla cinetica degli analoghi di seconda generazione ma anche alla possibilità di usare per un breve periodo la terapia con insulina o combinare l'insulina con altri ipoglicemizzanti orali. Avendo ciò in mente, non solo si migliora l'aderenza terapeutica del paziente, ma si supera anche l'inerzia terapeutica spesso motivata dalla difficoltà del paziente ad accettare la terapia insulinica.

Le linee guida nazionali ed internazionali indicano, in base alle evidenze scientifiche, le possibili soluzioni terapeutiche con le diverse classi di farmaci per gestire il diabete e quando iniziare la terapia insulinica. (ADA 9, 2021; AMD-SID 2018). Nonostante le chiare indicazioni l'utilizzo dell'insulina in Italia è ancora basso come dimostrato dai dati dell'Osservatorio ARNO del 2019 e, tra coloro che utilizzano insulina, oltre il 18% non raggiunge il target di emoglobina glicata e il 67% pazienti in trattamento basal bolus ha una glicemia postprandiale ancora troppo elevata ( $>180$  mg/dL) (Annali AMD 2018; Annali AMD 2017). Per quanto riguarda l'intensificazione della terapia insulinica basale, le linee guida raccomandano un processo graduale, che prevede il raggiungimento del target di emoglobina glicata attraverso la titolazione prima dell'analogo basale, e poi l'introduzione e titolazione dell'analogo rapido in base ai valori dell'automonitoraggio della glicemia (ADA 9, 2021). Per il controllo del glucosio sono disponibili l'automonitoraggio tradizionale per digitopuntura, e nuove tecnologie quali il flash glucose monitoring e il monitoraggio continuo della glicemia. La titolazione dell'insulina basale si effettua monitorando la glicemia del mattino a digiuno. Una volta stabilito il target, che può essere personalizzato in base alle caratteristiche cliniche del paziente, l'insulina basale sarà aumentata settimanalmente di 2 UI lì dove il target non sarà raggiunto o ridotta di 2 U in caso di ipoglicemia. Per quanto riguarda la titolazione dell'insulina ad azione rapida, si possono utilizzare diversi algoritmi che si basano sul valore della

glicemia pre-prandiale o post-prandiale. Anche in questo caso l'insulina sarà aumentata o ridotta di 1-2 UI nel caso in cui i target non siano raggiunti. Durante il processo di titolazione il paziente deve trovare il supporto utile a gestire lo stile di vita e superare la paura di ipoglicemie. L'educazione terapeutica e l'empowerment del paziente sono di fondamentale importanza per ottenere il buon controllo della glicemia. Il paziente dovrà ad esempio sapere come gestire l'ipoglicemia (regola del 15), conoscere gli alimenti a basso ed alto indice glicemico, sapere come controllare un'iperglicemia lontano dal pasto, valutare gli effetti dell'attività fisica e dovrà conoscere la tempistica di somministrazione dell'analogo rapido al fine di evitare pericolose ipoglicemie post-prandiali o inaccettabili iperglicemie post-prandiali (Schaper 2017).

Uno dei compiti del medico è scegliere l'insulina più adatta al paziente, personalizzando al massimo la terapia. La personalizzazione è agevolata anche dalla disponibilità di insuline innovative quale la faster aspart. Si tratta di una nuova formulazione dell'insulina aspart sviluppata per meglio mimare il fisiologico rilascio insulinico post-prandiale. I risultati di una pooled analysis di 6 studi farmacologici hanno dimostrato che faster aspart, rispetto a aspart, ha una maggiore rapidità di azione (4 minuti verso 9 minuti) ed un maggiore effetto ipoglicemizzante nella prima ora dopo la somministrazione (Heise 2017). Relativamente ai pazienti con diabete di tipo 2 ed in trattamento insulinico basal-bolus, lo studio clinico randomizzato Onset 9 che ha confrontato le combinazioni degludec/aspart e degludec/faster aspart, con o senza metformina, ha mostrato come faster aspart, rispetto ad aspart, garantisca un miglior controllo della glicemia post-prandiale ed un minor rischio di ipoglicemie (Lane 2020). Nel setting di *real life*, è stato condotto uno studio su soggetti con DMT1 che praticavano il monitoraggio continuo del glucosio con il sistema di scansione (flash glucose monitoring) intermittente. Il passaggio a faster aspart insieme al sistema flash si è associato ad un miglior controllo della emoglobina glicata e ad un aumento del tempo in buon controllo glicemico (Time in Range), ed una riduzione del tempo in iperglicemia (Fig. 1) (Danne 2021). Questo studio è stato un esempio di sinergia di azione tra nuove tecnologie per il monitoraggio glicemico e insuline innovative, suggerendo che le nuove risorse possono contribuire a ottimizzare la terapia insulinica e migliorare la qualità di vita del paziente. Inoltre, sugge-

risce che per ogni regime terapeutico possa essere usato un adeguato sistema di controllo glicemico e che i target glicemici per la valutazione del trattamento possano essere molteplici.

## CONCLUSIONI

La terapia insulinica rappresenta oggi una risorsa importante per il trattamento del paziente con DMT2 in ogni fase della malattia. Attualmente sono disponibili analoghi dell'insulina sviluppati per rispondere alle esigenze dei pazienti e migliorare il controllo glicemico riducendo il rischio di eventi avversi.

Il corretto utilizzo della terapia insulinica può avvalersi della sua flessibilità, che consente di intensificare, de-intensificare o interrompere la terapia seguendo l'evoluzione del quadro clinico.

L'ottimizzazione della terapia insulinica necessita della collaborazione del paziente che può essere ottenuta mediante un'adeguata formazione e offrendo supporto per perseguire un corretto stile di vita e la gestione degli eventi avversi.

Per un uso corretto dell'insulina rapida il paziente deve essere educato a somministrare nei tempi adeguati e deve provvedere al monitoraggio. A questo scopo le nuove tecnologie sembrano poter migliorare l'aderenza dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- Al-Jundi A, Sakka S. Critical Appraisal of Clinical Research. *J Clin Diagn Res.* 2017 May;11(5):JE01-JE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/26047.9942. Epub 2017 May 1. PMID: 28658805; PMCID: PMC5483707.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124. doi: 10.2337/dc21-S009. PMID: 33298420.
- Annali AMD 2017: focus-on automonitoraggio e fenotipo glicemico nel diabete di tipo 2.
- Annali AMD 2018.
- Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, Kipper S, Kretzschmar Y, Simon J, Wiedenmann T, Ziegler R. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther.* 2021

- Mar;23(3):203-212. doi: 10.1089/dia.2020.0360. Epub 2020 Oct 21. PMID: 32924568; PMCID: PMC7906866.
- De Micheli 2018. [https://www.jamde.it/wp-content/uploads/2018/04/2018\\_01\\_02.pdf](https://www.jamde.it/wp-content/uploads/2018/04/2018_01_02.pdf).
- Evans et al. *J Med Econ* 2015;18:96-105.
- Fadini GP, Feher M, Hansen TK, de Valk HW, Koefoed MM, Wolden M, Zimmermann E, Jendle J. Switching to Degludec From Other Basal Insulins Is Associated With Reduced Hypoglycemia Rates: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 1;104(12):5977-5990. doi: 10.1210/jc.2019-01021. PMID: 31397845; PMCID: PMC6812737.
- Fadini GP, Giordano C, Salvi L, Nicolucci A; REFLECT Italian Study Group. Reduced Rates of Hypoglycemia in Type 1 or Type 2 Diabetes After Switching to Insulin Degludec: Results from the Italian Cohort of the ReFLect Study. *Diabetes Ther.* 2020 Dec;11(12):2909-2920. doi: 10.1007/s13300-020-00936-5. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33011923; PMCID: PMC7644665.
- Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2017 May;56(5):551-559. doi: 10.1007/s40262-017-0514-8. PMID: 28205039; PMCID: PMC5385193.
- IdegLira RCP.
- Kurera et al. *Diabetes UK. Diabet Med* 2015;32(Suppl. 1):173 (P472).
- Kusunoki et al. *Diabetes Ther* 2013;4:461-72.
- Landstedt-Hallin. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1487-93.
- Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, Kjærsgaard MIS, Oviedo A, Rose L, Senior P, Sesti G, Soto Gonzalez A, Franek E. A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec With or Without Metformin, in Adults With Type 2 Diabetes (ONSET 9). *Diabetes Care.* 2020 Aug;43(8):1710-1716. doi: 10.2337/dc19-2232. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32209647; PMCID: PMC7372057.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 24;377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605603; PMCID: PMC5731244.
- Melzer-Cohen C, Chodick G, Naftelberg S, Shehadeh N, Karasik A. Metabolic Control and Adherence to Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Using IDegLira in a Real-World Setting. *Diabetes Ther.* 2020 Jan;11(1):185-196. doi: 10.1007/s13300-019-00725-9. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31808132; PMCID: PMC6965556.
- Morieri ML, Rigato M, Frison V, Simioni N, D'Ambrosio M, Tadiotto F, Paccagnella A, Lapolla A, Avogaro A, Fadini GP. Fixed versus flexible combination of GLP-1 receptor agonists with basal insulin in type 2 diabetes: A retrospective multicentre comparative effectiveness study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Nov;21(11):2542-2552. doi: 10.1111/dom.13840. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31364233; PMCID: PMC6852173.
- Oservatorio ARNO 2019.
- Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 14:100, 2015.
- Price H, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B; EXTRA study group. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Apr;20(4):954-962. doi: 10.1111/dom.13182. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29205856; PMCID: PMC5873250.
- Ratzki-Leewing A, Parvaresh Rizi E, Harris SB. Family Members: The Forgotten Players in the Diabetes Care Team (The TALK-HYPO Study). *Diabetes Ther.* 2019 Dec;10(6):2305-2311. doi: 10.1007/s13300-019-00687-y. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31502110; PMCID: PMC6848298.
- Schaper NC, Nikolajsen A, Sandberg A, Buchs S, Bøgelund M. Timing of Insulin Injections, Adherence, and Glycemic Control in a Multinational Sample of People with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis. *Diabetes Ther.* 2017 Dec;8(6):1319-1329. doi: 10.1007/s13300-017-0317-9. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29063510; PMCID: PMC5688983.
- Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Prager R, Phan TM, Wolden ML, Schultes B; EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):689-697. doi: 10.1111/dom.13149. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29106039; PMCID: PMC5836866.

- AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018. <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
- Suzuki et al. *Diabetes* 2014;63(Suppl. 1):A231.
- Taybani Z, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A, Várkonyi T. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019 Oct;10(5):1869-1878. doi: 10.1007/s13300-019-0673-8. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31347100; PMCID: PMC6778557.
- Tibaldi J, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML and Rodbard HW. Clinical Outcome Assessment of the Effectiveness of Insulin Degludec (Degludec) in Real-life Medical Practice (CONFIRM)-A Comparative Effectiveness Study of Degludec and Insulin Glargine 300U/mL (Glargine U300) in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes (T2D). *Diabetes* 2018 Jul; 67(Suppl 1). <https://doi.org/10.2337/db18-98-LB>.
- Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, Kvist K, Norwood P. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jul 4;318(1):45-56. doi: 10.1001/jama.2017.7117. PMID: 28672317; PMCID: PMC5817473.

# L'emergenza COVID-19 e i cambiamenti nella gestione del paziente in terapia insulinica

Ilaria Dicembrini<sup>1</sup> e Antonio Carlo Bossi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ricercatore universitario a tempo determinato, Università degli studi di Firenze- SODc Diabetologia, AOU-Careggi, Firenze; <sup>2</sup>Responsabile Diabetologia Humanitas Gavazzeni, Bergamo

## Dichiarazioni

Antonio Carlo Bossi: Novo Nordisk Italia SpA, Lilly Italia Spa, Johnson & Johnson SpA, Boehringer Ingelheim SpA, Pkdare SpA, Takeda SpA, Bayer SA, Sanofi SpA, Astra Zeneca SpA, MSD Italia SpA, Mundipharma SpA.

Ilaria Dicembrini: Novo Nordisk Italia SpA, Lilly Italia Spa, Sanofi SpA, Astra Zeneca SpA, Abbott, Roche, Medtronic.

## Ringraziamenti

Laura Brogelli di Polistudium, Milano, ha fornito assistenza editoriale per la preparazione del manoscritto, grazie al contributo di Novo Nordisk, Italia.

## Abstract

L'impatto della pandemia da COVID-19 è stato particolarmente gravoso per le persone affette da diabete mellito che, presentando un rischio elevato di esiti negativi legati all'infezione virale (e alle sue complicanze) sono stati particolarmente attenti al mantenimento del corretto distanziamento sociale, affrontando un lungo periodo nel quale la continuità e la qualità dell'assistenza sanitaria sono state ostacolate. L'implementazione di tecnologie avanzate per la teleassistenza e la telemedicina ha permesso solo in parte di ovviare alle necessità del controllo periodico, pur se alcune esperienze hanno permesso il raggiungimento di soddisfacenti obiettivi clinici e terapeutici. Vengono citati, ad esempio, le proposte di

monitoraggio continuo della glicemia interstiziale con controllo in remoto, l'esperienza di telemedicina svolta dalla Diabetologia della AOU di Careggi, il percorso di supporto a distanza del paziente e, infine, la proposta di autotitolazione dell'insulina basale effettuate dal Centro Regionale Diabete Mellito della ASST di Bergamo Ovest.

## Parole chiave

Monitoraggio glicemico continuo, telemedicina, Patient Support Program, titolazione dell'insulina basale, compliance terapeutica, qualità di vita.

## INTRODUZIONE

Nel corso dell'ultimo anno, l'accesso alle strutture sanitarie è stato pesantemente ostacolato dall'emergenza della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) a causa delle norme restrittive adottate per contenere l'epidemia, ma anche del carico di lavoro straordinario per gli operatori sanitari e della paura dei pazienti a frequentare ambienti pubblici (Jeffery 2020). Durante precedenti esperienze di crisi sanitaria, legate alle epidemie di Ebola e SARS, l'utilizzo ridotto e ritardato delle risorse sanitarie è stato associato ad un aumento di mortalità e a peggiori outcome per malattie croniche (Wilhelm 2019). In questa occasione, è stato ben presto percepito il rischio che una cattiva gestione dei pazienti cronici potesse impattare pesante-

mente sul bilancio dei danni causati dalla pandemia di COVID-19.

I soggetti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2), presentando un rischio elevato di esiti negativi in seguito all'infezione da COVID-19, sono stati particolarmente sensibilizzati alla necessità di mantenere il distanziamento sociale e hanno affrontato un lungo periodo nel quale la continuità e la qualità dell'assistenza sanitaria sono state ostacolate. Per ovviare a queste difficoltà, sono state sperimentate nel mondo numerose esperienze di telemedicina in alternativa alle visite di persona (Monaghesh 2020). In questo setting la telemedicina ha potuto utilizzare risorse tecnologiche per il contatto col paziente e lo scambio di documenti ma si è anche avvalsa di nuove metodiche per il monitoraggio continuo della glicemia, sperimentando nuove forme di gestione della malattia.

#### **LE NUOVE TECNOLOGIE NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA INSULINICA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19**

L'implementazione della telemedicina richiede attrezzature e competenze da parte sia del personale sanitario che del paziente. Il contatto può essere stabilito attraverso il telefono o più efficacemente mediante piattaforme online. In quest'ultimo caso, è necessario che siano disponibili apparecchiature, connessioni stabili alla rete, archivi sanitari elettronici e che gli attori abbiano sufficienti abilità nell'uso dei mezzi. In ogni caso, devono essere adottate misure che garantiscano la confidenzialità delle conversazioni/contatti, è necessario documentare il consenso del paziente, e devono essere disponibili normative che consentano il rimborso della prestazione a distanza (Umano 2021).

Il ricorso obbligato all'assistenza a distanza ha stimolato la valutazione delle nuove tecnologie di monitoraggio. Ad esempio, i dati preliminari di un'indagine svolta a Milano su 65 pazienti diabetici seguiti a distanza ha messo in evidenza che dopo 3 mesi di confinamento legato alla pandemia e di uso del Flash Glucose Monitoring, il livello medio di emoglobina glicata si è significativamente ridotto ( $p < 0,047$ ), suggerendo l'utilità dell'approccio assistenziale (Luzi 2021). Era già stato dimostrato dallo studio randomizzato REPLACE che il monitoraggio continuo per 6 mesi riduceva il tempo in ipoglicemia e la frequenza delle ipoglicemie, rispetto all'automonitorag-

gio glicemico tradizionale. Inoltre, dati dal setting in *real life* hanno mostrato anche la capacità di migliorare il controllo glicemico sfruttando questa nuova tecnologia (Kraukauer 2021). Recentemente, il Flash Glucose Monitoring ha consentito di correlare l'incidenza di ipoglicemia con la variabilità dell'emoglobina glicata, fornendo un nuovo indicatore di rischio (Tokutsu 2021).

La terapia insulinica richiede oltre al monitoraggio della glicemia anche la titolazione. Attualmente è condiviso il concetto di autotitolazione, già introdotto utilizzando l'automonitoraggio glicemico tradizionale e successivamente facilitato dalle nuove tecnologie. L'autotitolazione semplifica la gestione a distanza della terapia insulinica, circoscrivendo anche le difficoltà legali correlate al variare delle dosi, nel caso della visita a distanza. Gli algoritmi di titolazione utilizzati nella comune pratica clinica possono essere usati anche in caso di assistenza mediante telemedicina.

La gestione a distanza della terapia insulinica inoltre è oggi facilitata dalla disponibilità di analoghi maneggevoli e adeguati a una terapia flessibile. Ad esempio, l'analogo basale dell'insulina degludec ha scarsa potenzialità di indurre ipoglicemie ed ha uno schema terapeutico semplice, con unica somministrazione giornaliera (Tresiba® RCP).

Nelle fasi 1 e 2 dell'emergenza per il COVID-19, la Diabetologia della AOU di Careggi ha fatto tesoro della propria esperienza della telemedicina per la gestione dei pazienti diabetici decidendo di mantenerla in modalità integrata con le visite specialistiche tradizionali in presenza anche nel periodo post emergenza COVID-19. Le televisite diabetologiche sono state realizzate via internet mediante piattaforma regionale o in modalità telefonica ed hanno rappresentato circa i 2/3 delle prestazioni sanitarie erogate dalla struttura. Dalla modalità in telemedicina sono state escluse le prime visite diabetologiche, le visite urgenti e le valutazioni specialistiche per piede diabetico. La capacità dei pazienti di utilizzare i mezzi di comunicazione è risultata molto variabile, con maggiori difficoltà sicuramente per gli anziani e per i diabetici di tipo 2, ma con un ruolo di rilievo per i caregiver (familiari, badanti). Nelle televisite è venuto sicuramente meno l'accesso a informazioni tradizionalmente acquisite nel corso della visita, quali peso corporeo, pressione arteriosa, circonferenza vita (parametri sui quali vanno a intervenire positivamente molti dei più recenti farmaci antidia-

Figura 1 ♦ Modalità di contatto nel progetto BethCare



betici non insulinici), così come la verifica della modalità di iniezione dell'insulina con ricerca di eventuali lipodistrofie e tutte quelle informazioni provenienti dal linguaggio non verbale del paziente. Tuttavia, va comunque sottolineato, come la telemedicina abbia anche garantito, in un momento di emergenza sanitaria per il nostro Paese, la possibilità per i pazienti, in particolare quelli più fragili, di continuare ad accedere a valutazioni diabetologiche specialistiche. A molti di questi pazienti, infatti, l'accesso tradizionale in presenza in questo periodo sarebbe stato sicuramente precluso.

Senza dubbio la gestione della terapia insulinica con solo analogo basale rappresenta uno degli esempi di schemi terapeutici più gestibili dalla distanza, in considerazione delle possibilità del paziente di monitorare regolarmente la propria glicemia e del ridotto profilo di rischio ipoglicemico. Anche la gestione in remoto dello schema insulinico basal bolus avvalendosi della prescrivibilità dei sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale e della condivisione dei dati in piattaforma con il team diabetologico, è risultata agevole e apprezzata dai pazienti in particolare da quelli con diabete di tipo 1 in considerazione dell'età e della diversa affinità nei confronti della tecnologia. I pazienti hanno imparato in modo sempre più numeroso a registrare e condividere con il proprio team diabetologico le dosi di insulina somministrate e grammi di carboidrati assunti oltre ai dati del monitoraggio del glucosio consentendo nella nostra struttura anche la realizzazione di corsi per il conteggio dei carboidrati da remoto.

Figura 2 ♦ Strumenti del progetto BethCare

**DIARIO ALIMENTARE**  
LA CORRETTA SUDDIVISIONE DEI PIATTI

**Colazione**

Settore 1 - Riempi il settore con una fonte di questi **carboidrati** integrali: pane integrale, pane di segale, cereali integrali, porridge di avena.  
 Settore 2 - Riempi il settore con una di queste fonti di **proteine**: un uovo, noci, mandorle, nocciola, tonno di esano, ricotta, salmone, sardine.  
 Settore 3 - Riempi il settore con un **frutto di stagione**.  
 Settore 4 - Riempi il settore con una di queste **bevande**: acqua, tè o caffè senza zucchero, latte vegetale senza zucchero, latte latte e lattine a yogurt.

**Pranzo**

Settore 1 - Riempi il settore con **cereali integrali**: pane integrale, riso integrale, pasta integrale, farro, orzo, cous cous integrale, quinoa, grano saraceno, segale, grano duro.  
 Settore 2 - Riempi il settore con **proteine salutari**: pollame (pollo, tacchino), carne bianca, legumi, la frutta a guscio (noci, mandorle, nocciola). Limita carne rossa e formaggi, evita affettati e carni trasformate.  
 Settore 3 - Riempi il settore con **verdure e ortaggi** senza secondo la stagione.  
 Settore 4 - Riempi il settore con **frutta di stagione** e di diete sane.  
 Settore 5 - **Olio**: per cucinare usa oli vegetali (in particolare olio extravergine di oliva), limita il burro e soprattutto i grassi trans (margarine).  
 Settore 6 - **Bevande**: acqua in abbondanza e bevande senza zucchero.

**Cena**

Assembla allo stesso modo del Pranzo ma **riduci leggermente la dimensione del piatto**, questo riempilo leggermente di mais.

**Spuntini**

**Spuntini possibili ma non obbligatori**:  
 Tè e toasts senza zucchero, verdure crude (come finocchio, sedano, carciofi, frutta di stagione, spinaci), naturalmente qualche nocca o mandorla o mandorle, un cucchiaino di semi di girasole, yogurt senza zucchero.  
**Evita** merendine, caramelle, dolci, fiamme, biscotti, gelati, crackers, pizza, patatine, bibite zuccherate.

**DIARIO GLICEMICO**  
MISURE E OHHbvs

1. Scegli il nome del mese che stai per compiere.

	144	120	130	124	136	119	X	
2. Segna tutti i giorni	144	120	130	124	136	119	X	X
3. Segna i tuoi valori della glicemia nelle fasce indicate.	144	120	130	124	136	119	X	X
4. Ogni giorno segna quando ti sei somministrata l'insulina. Basta una crocetta!	144	120	130	124	136	119	X	X

5. Segna i tuoi valori della glicemia nelle fasce indicate.

6. Ogni giorno segna quando ti sei somministrata l'insulina. Basta una crocetta!

**Figura 3** ♦ Esempi di schermate del programma TITOLANDO ([www.titolando.it](http://www.titolando.it))



L'epidemia COVID-19, senza voler in alcun modo sminuirne la drammaticità, ha contribuito quindi a fornire una indiscutibile spinta verso l'aggiornamento tecnologico delle nostre diabetologie e dei nostri pazienti diabetici consentendo quindi di garantire al sistema sanitario pubblico una maggiore omogeneità assistenziale alla popolazione diabetica.

#### **LONTANI MA VICINI AI NOSTRI PAZIENTI, QUANDO IL SUPPORTO DIVENTA CONCRETO: IL PATIENT SUPPORT PROGRAM (PSP): PER IL SUPPORTO CONCRETO AL PAZIENTE**

Il Centro Regionale Diabete Mellito della ASST di Bergamo Ovest ha partecipato a BethCare, un progetto pilota per il supporto al paziente con DMT2 in trattamento con insulina degludec. L'obiettivo è stato quello di produrre uno strumento di aiuto emotivo e un apporto educativo, che potesse migliorare lo stile di vita, la dieta e l'aderenza alla terapia. Nella prima fase del progetto sono stati inclusi pazienti già in trattamento insulinico e pazienti che iniziavano la terapia con degludec. BethCare ha fornito ai pazienti, in formato cartaceo o digitale mediante una App dedicata: un diario alimentare, un diario glicemico e materiale educativo, oltre a un contatto telefonico (Figg. 1-2). L'utilizzo del programma si propo-

neva di facilitare il monitoraggio del paziente da parte del medico che riceveva dei report specifici.

Per semplificare la gestione del diabete in remoto, è stato allestito il programma Titolando ([www.titolando.it](http://www.titolando.it)): un'applicazione per PC o web-App che permette di generare un file stampabile contenente uno schema terapeutico personalizzato per guidare il paziente diabetico nella titolazione dell'insulina basale degludec. L'App contiene l'anagrafica del paziente, la terapia insulinica in corso, gli algoritmi per la titolazione, con un diario della titolazione avvenuta (Fig. 3). Sono anche disponibili dei tutorial educativi per l'addestramento alla corretta titolazione.

#### **CONCLUSIONI**

L'ottimizzazione della terapia insulinica basale è attualmente un impegno importante per il medico, che deve assicurare la compliance del paziente e portarlo a raggiungere gli obiettivi terapeutici. In tempi di pandemia da coronavirus, il ricorso a nuove tecnologie e la disponibilità di nuovi analoghi insulinici hanno consentito di mantenere un buon contatto con i pazienti con DMT2 e di attuare la terapia insulinica basale con l'efficacia e la sicurezza richieste dalla pratica clinica in periodo di normalità. L'insulina degludec garantisce ridotta variabilità glicemica e ridotto rischio di ipoglicemie, facilitando la

titolazione e l'intensificazione della dose. Strumenti di comunicazione a distanza possono migliorare il coinvolgimento del paziente nella gestione della malattia, aumentare l'adesione al trattamento, e migliorare la qualità e lo stile di vita.

## BIBLIOGRAFIA

- Jeffery MM, D'Onofrio G, Paek H, Platts-Mills TF, Soares WE 3rd, Hoppe JA, Genes N, Nath B, Melnick ER. Trends in Emergency Department Visits and Hospital Admissions in Health Care Systems in 5 States in the First Months of the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1328-1333
- Krakauer M, Botero JF, Lavallo-González FJ, Proietti A, Barberi DE. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2021 Apr 9;13(1):42. doi: 10.1186/s13098-021-00654-3. PMID: 33836819; PMCID: PMC8035716.
- Luzi L, Carruba M, Cialesi R, Da Empoli S, Dagani R, Lovati E, Nicolucci A, Berra CC, Cipponeri E, Vaccaro K, Lenzi A. Telemedicine and urban diabetes during COVID-19 pandemic in Milano, Italy during lock-down: epidemiological and sociodemographic picture. *Acta Diabetol.* 2021 Mar 19:1-9. doi: 10.1007/s00592-021-01700-2. Epub ahead of print. PMID: 33740123; PMCID: PMC7977495.
- Monaghesh E, Hajizadeh A. The role of telehealth during COVID-19 outbreak: a systematic review based on current evidence. *BMC Public Health* 2020; 20: 1193.
- Tokutsu A, Okada Y, Torimoto K, Tanaka Y. Relationship between glycemic intraday variations evaluated in continuous glucose monitoring and HbA1c variability in type 2 diabetes: pilot study. *Diabetol Metab Syndr.* 2021 Apr 15;13(1):45. doi: 10.1186/s13098-021-00663-2. PMID: 33858481; PMCID: PMC8048042.
- Tresiba® RCP.
- Umano GR, Di Sessa A, Guarino S, Gaudino G, Marzuillo P, Miraglia Del Giudice E. Telemedicine in the COVID-19 era: Taking care of children with obesity and diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2021 May 15;12(5):651-657. doi: 10.4239/wjd.v12.i5.651. PMID: 33995852; PMCID: PMC8107973.
- Wilhelm JA, Helleringer S. Utilization of non-Ebola health care services during Ebola outbreaks: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2019;9:010406.

# Prospettive future ed innovazione nell'ambito della terapia insulinica: respiro al presente e solidità al passato

Concetta Irace

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli studi Magna Graecia di Catanzaro

## Conflitti di interesse

Concetta Irace: Novo Nordisk, Ely Lilly, Abbott, Boehringer Ingelheim, Roche Diabetes Care.

## Ringraziamenti

Laura Brogelli di Polistudium, Milano, ha fornito assistenza editoriale per la preparazione del manoscritto, grazie al contributo di Novo Nordisk, Italia.

## Abstract

A 100 anni dall'isolamento dell'insulina e dalla dimostrazione della sua capacità di ridurre la glicemia, la terapia insulinica rappresenta ancora oggi una risorsa importante per la gestione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2), in tutte le sue fasi. La sintesi dei nuovi analoghi dell'insulina ha consentito di ottenere vantaggi aggiuntivi quali la riduzione del rischio di ipoglicemie, la flessibilità terapeutica, la possibilità di intensificare il trattamento in sicurezza, la personalizzazione della terapia. Per il prossimo futuro la ricerca mira a migliorare ulteriormente la tollerabilità e a facilitare la gestione della terapia e la qualità di vita. Gli analoghi a lunga emivita, con somministrazione settimanale e l'insulina orale aprono scenari interessanti nella gestione del diabete.

## Parole chiave

Insulina, diabete di tipo 2, ipoglicemie, automonitoraggio, emivita.

## INTRODUZIONE

A 100 anni dall'isolamento dell'isletina, come allora fu chiamata l'insulina, da parte di Banting e Best e dalla prima iniezione praticata su un paziente diabetico, la terapia insulinica rappresenta oggi un'importante opzione terapeutica non solo per il diabete mellito di tipo 1 ma anche per le persone con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (Rydén 2021; ADA 2021).

Grazie alla sempre migliore conoscenza dei meccanismi fisiopatologici implicati nel diabete, alla produzione di insulina in forme purificate e successivamente di analoghi con diversa durata d'azione, all'introduzione di nuove tecnologie per il monitoraggio della glicemia e infine alla rivalutazione delle evidenze ottenute dagli studi randomizzati in confronto con le evidenze derivate da studi *real life*, l'utilizzo dell'insulina nella pratica clinica è andata incontro a una importante evoluzione e si prepara a ulteriori obiettivi nel prossimo futuro.

Gli obiettivi da perseguire sono legati all'aumento della flessibilità del trattamento, alla prevenzione delle complicanze, e alla gestione del rischio delle ipoglicemie iatrogene.

## LA TERAPIA INSULINICA DEL DMT2 OGGI

La flessibilità nella somministrazione delle moderne insuline ha determinato un aumento dell'aderenza al trat-

tamento tra i pazienti con diabete. Le linee guida attuali prevedono l'inizio della terapia insulinica in caso di glicemia elevata, proponendola come opzione dopo il fallimento della terapia non-insulinica (ADA 2021). Le linee guida ovviamente non prevedono tutte le possibili opzioni per iniziare la terapia insulinica e basano il flusso terapeutico esclusivamente sul valore della emoglobina glicata. Al contrario, una varietà di condizioni nella pratica clinica può richiedere l'utilizzo, anche transitorio, della terapia insulinica indipendentemente dal valore della glicata.

I risultati degli studi condotti nel setting della pratica clinica hanno confermato le evidenze tratte dagli studi randomizzati, sottolineando la necessità di personalizzare il trattamento, e hanno definito le modalità per ottimizzarlo. Ad esempio, gli studi EU-TREAT, ReFLECT e CONFIRM hanno dimostrato che la terapia insulinica basale con l'analogo degludec può garantire il raggiungimento dei target di emoglobina glicata mantenendo un basso rischio di ipoglicemie (Siegmond 2018; Fadini 2020; Tibaldi 2018).

Un contributo recente alla possibilità di una titolazione efficace e sicura deriva dalla disponibilità delle nuove tecnologie per l'automonitoraggio, come ricordato da Danne et al. (2021). L'autore sottolinea il vantaggio offerto dall'analogo dell'insulina ad azione rapida: rapido inizio d'azione e rapida fine dell'azione e riduzione sia dell'emoglobina glicata sia del tempo trascorso in iperglicemia (Danne 2021).

L'insulina è anche la terapia di scelta nel paziente anziano con DMT2 che spesso non può assumere farmaci ipoglicemizzanti non-insulinici per le controindicazioni (insufficienza renale, insufficienza respiratoria, disturbi gastroenterici, inappetenza ecc.) o perché ospedalizzato o perché l'iperglicemia si associa a sintomi e segni che possono aggravare la sua situazione (disidratazione, disturbi elettrolitici).

## PROSPETTIVE FUTURE

La ricerca nel campo della terapia insulinica ha mirato negli ultimi anni a mimare di più la produzione endogena di insulina, e a ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia.

Nell'immediato futuro, sarà possibile migliorare ulteriormente la cinetica e la flessibilità dell'insulina sia

in un regime terapeutico con sola insulina basale sia in regime di basal bolus. È da rimarcare il ruolo del diabetologo quale educatore. È difatti evidente quanto sia importante la comprensione delle modalità del trattamento per migliorare l'aderenza. I pazienti devono collaborare attivamente automonitorando e auto titolando, per raggiungere gli obiettivi terapeutici sfruttando le caratteristiche dei nuovi analoghi.

È stato osservato che il dialogo col paziente migliora la gestione delle ipoglicemie (Ratzki-Leewing 2019). Inoltre, ricordiamo che la corretta somministrazione della terapia prandiale, per sfruttare le caratteristiche degli analoghi rapidi, deve accompagnarsi con la capacità di coordinare gli orari tra terapia e pasti, assumere una dieta con basso indice glicemico, utilizzare i corretti siti di iniezione.

Un contatto sempre più stretto col paziente potrà essere mantenuto utilizzando le nuove tecnologie per la comunicazione che sono state forzatamente testate durante il periodo di emergenza per l'epidemia da coronavirus-19.

La telemedicina, le app per il monitoraggio a distanza, lo sviluppo di semplici algoritmi per l'auto-titolazione possono aumentare il ruolo del paziente nella corretta gestione della malattia, mantenendo il controllo e il supporto da parte del diabetologo e del personale sanitario. L'automatizzazione del monitoraggio della glicemia, della titolazione e della somministrazione dell'insulina potranno migliorare la qualità di vita del paziente con DMT2.

La ricerca attuale è orientata alla produzione di nuove formulazioni di insulina che possano continuare a garantire sicurezza ed efficacia e contestualmente migliorare la flessibilità e la qualità di vita del paziente. Tali sono i risultati ottenuti ad esempio nella terapia basale con degludec (Siegmond 2018; Fadini 2020; Tibaldi 2018) e nella terapia in basal bolus con l'analogo rapido faster aspart (Heise 2017; Lane 2020; Danne 2021). Inoltre, sono in corso studi per la produzione di insulina orale e di insulina a lunga emivita, tale da consentire la somministrazione sottocutanea settimanale (Pinelo 2021; Kjeldsen 2021; Halberg 2019). L'insulina icodec è stata ingegnerizzata per ottenere un'emivita di 196 ore nell'uomo mantenendo un'elevata azione ipoglicemizzante. Questo risultato è stato ottenuto aumentando il legame con l'albumina e riducendo l'affinità per il recettore dell'insulina. Studi di fase 2 hanno già dimostrato che la somministrazione di

insulina icodec una volta la settimana fornisce un controllo glicemico simile a quello ottenuto con la somministrazione giornaliera di insulina glargine, in soggetti con DMT2 (Kjeldsen 2021; Bajaj 2021; Lingvay 2021). In uno studio randomizzato in aperto, treat-to target, su 205 pazienti con DMT2 e naive all'insulina, 3 diversi algoritmi di titolazione sono risultati efficaci, aumentando significativamente la percentuale di tempo in range, in assenza di episodi di ipoglicemia severa (Lingvay 2021).

In uno studio randomizzato di fase 2, la formulazione orale dell'analogo dell'insulina basale a lunga azione si è dimostrato ben tollerato e non inferiore a insulina glargine nel ridurre la glicemia a digiuno dopo 8 settimane di trattamento (Halberg 2019). Lo sviluppo delle insuline orali è al momento ostacolato dalla necessità di somministrare dosi molto elevate e un obiettivo della ricerca è ovviare a questa difficoltà.

## CONCLUSIONI

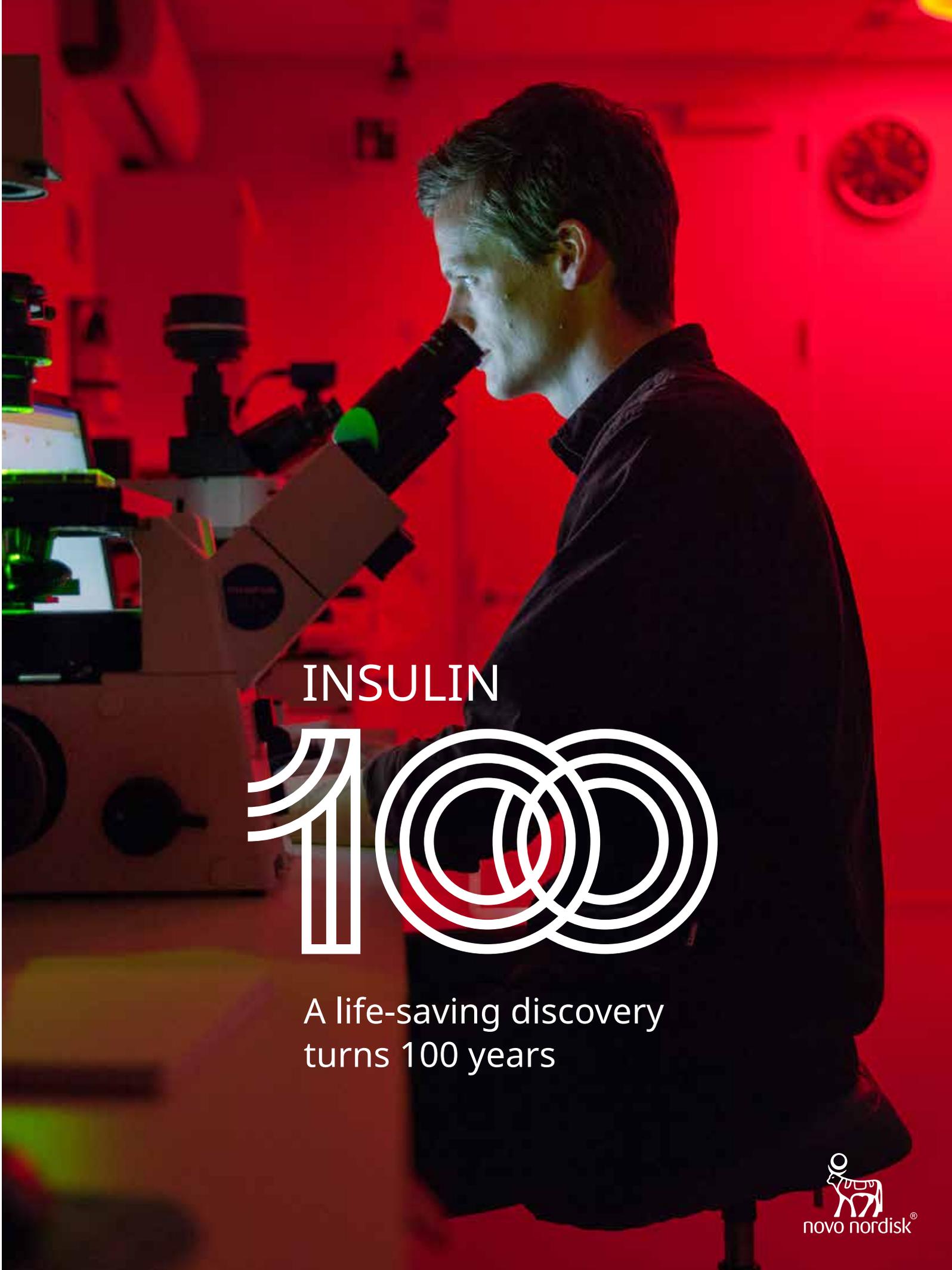
A 100 anni dall'isolamento dell'insulina e dalla dimostrazione della sua capacità di ridurre la glicemia, la terapia insulinica rappresenta una risorsa importante per la gestione del DMT2, in tutte le sue fasi. La produzione di nuovi analoghi consente il raggiungimento dei target con scarso rischio di indurre ipoglicemie; l'associazione con altri antidiabetici consente di intensificare il trattamento secondo le esigenze del paziente e la titolazione to target, facilitata dall'automonitoraggio e dalla disponibilità dei nuovi analoghi dell'insulina, contribuisce alla personalizzazione del trattamento. Una prevenzione efficace delle complicanze e la riduzione del rischio di ipoglicemia iatrogena, insieme al miglioramento della qualità di vita del paziente sono gli obiettivi della ricerca in questo ambito. Gli analoghi a lunga emivita, con somministrazione settimanale e l'insulina orale aprono scenari interessanti nella gestione del diabete.

## BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124. doi: 10.2337/dc21-S009. PMID: 33298420.
- Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, Davies MJ, Gowda A, Isendahl J, Lingvay I, Senior PA, Silver RJ, Trevisan R, Rosenstock J. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr 19;dc202877. doi: 10.2337/dc20-2877. Epub ahead of print. PMID: 33875485.
- Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, Kipper S, Kretzschmar Y, Simon J, Wiedenmann T, Ziegler R. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Mar;23(3):203-212. doi: 10.1089/dia.2020.0360. Epub 2020 Oct 21. PMID: 32924568; PMCID: PMC7906866.
- Fadini GP, Giordano C, Salvi L, Nicolucci A; REFLECT Italian Study Group. Reduced Rates of Hypoglycemia in Type 1 or Type 2 Diabetes After Switching to Insulin Degludec: Results from the Italian Cohort of the ReFLect Study. *Diabetes Ther*. 2020 Dec;11(12):2909-2920. doi: 10.1007/s13300-020-00936-5. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33011923; PMCID: PMC7644665.
- Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, Heise T, Zijlstra E, Plum-Mörschel L. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):179-188. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30372-3. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30679095.
- Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May;56(5):551-559. doi: 10.1007/s40262-017-0514-8. PMID: 28205039; PMCID: PMC5385193.
- Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjörtinggaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, Porsgaard T, Fledelius C, Refsgaard HFF, Gram-Nielsen S, Naver H, Pridal L, Hoeg-Jensen T, Jeppesen CB, Manfè V, Ludvigsen S, Lautrup-Larsen I, Madsen P. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. 2021 May 4. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00257. Epub ahead of print. PMID: 33944562.
- Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, Kjærsgaard MIS, Oviedo A, Rose L, Senior P, Sesti G, Soto Gonzalez A, Franek E. A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec With or Without Metformin, in Adults With Type 2 Diabetes (ON-

- SET 9). *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1710-1716. doi: 10.2337/dc19-2232. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32209647; PMCID: PMC7372057.
- Lingvay I, Buse JB, Franek E, Hansen MV, Koefoed MM, Mathieu C, Pettus J, Stachlewska K, Rosenstock J. A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes Care*. 2021 Apr 19;dc202878. doi: 10.2337/dc20-2878. Epub ahead of print. PMID: 33875484.
- Pinelo R, Roque L, Reis CP. Oral insulin delivery: utopia, currently possible or a near reality? *Ther Deliv*. 2021 May 19. doi: 10.4155/tde-2021-0021. Epub ahead of print. PMID: 34008413.
- Ratzki-Leewing A, Parvaresh Rizi E, Harris SB. Family Members: The Forgotten Players in the Diabetes Care Team (The TALK-HYPO Study). *Diabetes Ther*. 2019 Dec;10(6):2305-2311. doi: 10.1007/s13300-019-00687-y. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31502110; PMCID: PMC6848298.
- Al-Jundi A, Sakka S. Critical Appraisal of Clinical Research. *J Clin Diagn Res*. 2017 May;11(5):JE01-JE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/26047.9942. Epub 2017 May 1. PMID: 28658805; PMCID: PMC5483707.
- Rydén L, Lindsten J. The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Apr 15;175:108819. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108819. Epub ahead of print. PMID: 33865917.
- Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Prager R, Phan TM, Wolden ML, Schultes B; EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):689-697. doi: 10.1111/dom.13149. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29106039; PMCID: PMC5836866.
- Tibaldi J, Steffen Haldrup, Viktor Sandberg, Michael L. Wolden And Helena W. Rodbard. Clinical Outcome Assessment of the Effectiveness of Insulin Degludec (Degludec) in Real-life Medical Practice (CONFIRM)-A Comparative Effectiveness Study of Degludec and Insulin Glargine 300U/mL (Glargine U300) in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes (T2D). *Diabetes* 2018 Jul; 67(Suppl 1). <https://doi.org/10.2337/db18-98-LB>.





INSULIN

100

A life-saving discovery  
turns 100 years

